

**SYNCHRONISIERTE UND AUTONOME
CIRCADIANE PERIODIK
PHYSIOLOGISCHER FUNKTIONEN BEI BLINDEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DES FREIEN URIN-CORTISOLS**

Werner Sieber

1976

Aus dem Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie
Direktor: Professor Dr. J. Aschoff

SYNCHRONISIERTE UND AUTONOME CIRCADIANE PERIODIK
PHYSIOLOGISCHER FUNKTIONEN BEI BLINDEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES FREIEN URIN-CORTISOLS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Werner Sieber
aus
Dachau

München 1976

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. R.Wever

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K.Thurau

Dekan: Prof. Dr. med. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.1976



Inhaltsverzeichnis

I. Vorwort	1
II. Einleitung	3
III. Material und Methoden	5
1. Versuchstiere	5
2. Versuchsanordnung	6
3. Bestimmung des Cortisol	7
Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. P.C. Scriba	
und Herrn Priv.-Doz. Dr. K. v. Werder für ihre	
Unterstützung bei der Cortisolbestimmung.	13
IV. Ergebnisse	13
1. Cortisol-Bestimmung	14
2. Vergleich der Bestimmung des Cortisol	15
3. Cortisol-Bestimmung und Cortisol	17
V. Diskussion	20
1. Cortisol-Bestimmung während des Cortisol-	20
2. Cortisol-Bestimmung während der Cortisol-	25
3. Cortisol-Bestimmung während der Cortisol-	27
4. Cortisol-Bestimmung während der Cortisol-	28
VI. Zusammenfassung	30
VII. Literatur	42



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0080

Gliederung

I. Glossarium	Seite 1
II. Einleitung	3
III. Material und Methoden	6
1. Versuchspersonen	6
2. Versuchsablauf	6
3. Gewinnung der Meßwerte	8
4. Methode der Cortisolbestimmung	8
5. Behandlung der Meßwerte und Berechnungen	13
IV. Ergebnisse	15
1. Rektaltemperatur	15
2. Cortisol-Ausscheidung	18
3. Tagesgesamtausscheidung des Cortisols	21
4. Elektrolyt-Ausscheidung und Harnvolumen	22
V. Diskussion	30
1. Circadiane Periodik während des Synchronisations-Abschnitts	30
2. Circadiane Periodik während des Isolations-Abschnitts	35
3. Phasenbeziehungen während der Synchronisation und der Isolation	37
4. Tagesgesamtausscheidungen der physiologischen Variablen	38
VI. Zusammenfassung	40
VII. Literatur	41

I. Glossarium

Akrophase:

Der höchste Punkt einer Sinuskurve, die an eine rhythmisch schwingende Variable angepaßt ist.

Amplitude:

Differenz zwischen maximalem (oder minimalem) Funktionswert und dem Gleichwert einer Sinusschwingung.

Autonome Periode (Spontanperiode; freilaufende Periode):

Periode einer selbsterregten Schwingung unter konstanten Bedingungen (ohne Synchronisation durch Zeitgeber).

Circadiane Periodik (Rhythmus):

Ein Schwingungsvorgang mit einer Periode von ungefähr 24 Stunden.

Desynchronisation:

Vorgang, bei dem zwei vorher synchronisierte Schwingungen verschiedene Perioden annehmen.

Frequenz:

Kehrwert der Periode.

Gleichwert (Periodenmittelwert):

Arithmetisches Mittel aller Augenblickswerte einer schwingenden Größe innerhalb einer Periode.

Oszillator:

Schwingendes System. Bei biologischen Rhythmen: endogenes, aktives, zur selbsterregten Schwingung befähigtes System.

Periode (Periodendauer):

Zeit, nach der eine bestimmte Phase einer Schwingung wiederkehrt.

Phase:

Augenblicklicher Zustand einer Schwingung innerhalb einer Periode. Die Phase kann z.B. durch die zeitliche Lage der positiven oder negativen Scheitelwerte (Maxima oder Minima) angegeben werden.

Phasenbeziehung:

Allgemeiner Ausdruck für die Zeit-Beziehung zwischen zwei gekoppelten Schwingungen.

Spontanrhythmus:

Selbsterregte Schwingung unter konstanten Bedingungen.

Synchronisation:

Zustand zweier Schwingungen, die auf Grund wechselseitiger oder einseitiger Beeinflussung die gleiche Frequenz haben.

Zeitgeber:

Periodische Umweltgröße, die eine biologische Schwingung synchronisieren kann.

II. Einleitung

Fast alle physiologischen Prozesse im menschlichen Organismus ändern sich regelhaft mit den Tageszeiten. Die einzelnen rhythmischen Variablen halten unter normalen Bedingungen weitgehend konstante Phasenbeziehungen zur Ortszeit und zueinander ein; dabei können die Maxima (bzw. die Minima) der einzelnen Funktionen auf ganz verschiedene Tageszeiten fallen.

Diese tagesperiodischen Schwankungen sind nicht die Folge passiver Reaktionen auf die mit dem Tag-Nacht-Wechsel verbundenen Zustandsänderungen von Umweltgrößen; sie haben vielmehr ihren Ursprung im Organismus selbst. Dies ergibt sich aus dem Andauern der Periodik unter Bedingungen, bei denen Wirkungen periodischer Umweltgrößen auf den Organismus ausgeschlossen sind. In solchen Isolationsexperimenten verläuft die Periodik meist mit einer von 24 Stunden mehr oder weniger abweichenden Periode; sie wird deshalb 'circadian' (Halberg) genannt. Unter natürlichen Bedingungen ist die circadiane Periodik durch periodische Umweltfaktoren, die Zeitgeber, auf 24 Stunden synchronisiert. Für die meisten Tierarten ist der Licht-Dunkel-Wechsel der wichtigste Zeitgeber. Für die circadiane Periodik des Menschen spielt Licht eine sehr viel geringere Rolle; weit entscheidender sind 'soziale Zeitgeber' (Aschoff 1954), zu denen auch die Kenntnis der Uhrzeit zu rechnen ist.

Auf einen vernachlässigbar geringen Einfluß des Lichtes auf die circadiane Periodik des Menschen deuten Versuche, in denen Versuchspersonen nach strengem Zeitplan lebten und deren Rhythmen auf 24 Stunden synchronisiert waren: Weder bei konstanter, dauernder Belichtung (Krieger), noch in vier Tage andauernder Dunkelheit war eine Änderung der Rhythmus-Parameter festzustellen (Aschoff et al. 1971). Ferner hat sich im Isolationsexperiment die Periode des dann 'frei laufenden' circadianen Rhythmus als nahezu unabhängig von der Beleuchtungsstärke erwiesen (Wever 1974).

Es gibt jedoch auch Befunde, aus denen auf einen stärkeren Einfluß des Lichtes auf die menschliche circadiane Periodik oder zumindest auf einzelne rhythmische Komponenten geschlossen worden ist. Lobban (1967) vermutet, daß die von ihr beobachtete mangelhafte Ausbildung circadianer Rhythmen bei Eskimos durch die besonderen Lichtbedingungen der Arktis verursacht sein könnte.

Bei gut ausgebildetem Rhythmus ist der morgendliche Abfall der Eosinophilen im Blut von einer Reihe von Untersuchern (Radnot 1960, Appel und Hansen 1952) auf den Einfall von Licht zurückgeführt worden. In jüngster Zeit haben Hildebrandt und Lowes (1972) auf Grund von Messungen mehrerer Größen erneut die Hypothese der Lichtwirkung zu stützen versucht. Ihre (wie einige der früheren) Befunde sind jedoch insofern nicht ganz eindeutig, als in ihren Experimenten der Zeitpunkt der Belichtung meist mit dem des Aufwachens der Versuchspersonen zusammenfiel.

Wenn Licht für das circadiane System des Menschen von entscheidender Bedeutung ist, so ist zu erwarten, daß circadiane Rhythmen bei Blinden fehlen, nur schwach ausgebildet sind, oder sich zumindest stark von denen Sehender unterscheiden. Die Literatur zu diesem Thema ist widersprüchlich:

Orth und Island (1969), Krieger (1971), Bodenheimer (1973), Appel und Hansen (1952) fanden bei der Mehrzahl ihrer Versuchspersonen abnorme Phasenlagen verschiedener physiologischer Funktionen. Hollwich und Dieckhues ermittelten stark reduzierte Schwingungsamplituden und Ausscheidungsmengen bei Elektrolyten, Plasma-Cortisol und 17-OHCS (1967, 1971). Im Gegensatz zu diesen Befunden konnten Migeon (1956) und Weitzman (1974) für 17-OHCS eine normale Rhythmik bei der Mehrzahl ihrer Probanden nachweisen.

Für diese Unterschiede in den Ergebnissen bieten sich eine Reihe von Erklärungsmöglichkeiten an:

1. Der Grund und die Dauer der Erblindung kann einen Einfluß auf die Ergebnisse ausüben. Bei erst kurz bestehender Blindheit könnte der frühere Licht-Dunkel-Rhythmus die Gewohnheiten der Versuchspersonen noch bestimmen.
2. Eventuelle Unterschiede in den Phasenlagen machen eine Mittelung über verschiedene Individuen fragwürdig.
3. Das Alter der Versuchspersonen könnte eine Rolle spielen.
4. Blinde könnten eine freilaufende circadiane Periodik haben, d.h. sie könnten mit der Umwelt nicht synchronisiert sein; bei Messungen über nur 24 Stunden wäre das nicht feststellbar.
5. Blinde reagieren persönlichkeitspezifisch verschieden auf ihren Zustand, was sich nach Remler (1948) auf die circadiane Periodik auswirkt.
6. Bei Versuchen, die über zu kurze Zeit gehen, könnten bei den Versuchspersonen durch Eingewöhnungsschwierigkeiten uncharakteristische physiologische und psychologische Reaktionen auftreten.

Die Ergebnisse, über die hier berichtet wird, stammen von Versuchen, in denen Blinde unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren unter streng kontrollierten Versuchsbedingungen langfristig untersucht wurden.

III. Material und Methoden

1. Versuchspersonen

Als Versuchspersonen dienten sechs völlig blinde (Visus 0) männliche Individuen im Alter von 20 bis 37 Jahren. Der Zeitpunkt völliger Erblindung lag mindestens vier, maximal 27 Jahre zurück (siehe Tabelle 1). Nur solche Blinde wurden ausgesucht, bei denen keine weiteren organischen Krankheiten festgestellt werden konnten.

Versuchsperson	Beginn der Erblindung	Ursache der Erblindung	völlige Blindheit seit
154, T. 27 Jahre	Geburt	Glaukom	16 Jahren
158, N. 32 Jahre	5.Lebensjahr	Unfall	27 Jahren
160, G. 20 Jahre	1.Lebensjahr	Glaukom	4 Jahren
164, L. 37 Jahre	Geburt	Glaukom	15 Jahren
167, B. 26 Jahre	Geburt	Benigner Tumor	4 Jahren
169, S. 31 Jahre	26.Lebensjahr	Jagdunfall	5 Jahren

Tabelle 1

2. Versuchsablauf

Die Versuchspersonen lebten 22 Tage in einem licht- und schalldichten Bunkerraum, der durch eine Schleuse zugänglich war (genaue Beschreibung bei Lund 1974). Der Raum war gegen die natürlichen elektrischen und magnetischen Felder abgeschirmt (Wever 1971). Es waren somit alle bekannten Zeitgeber ausgeschaltet.

Während der gesamten Versuchsdauer herrschte Dauerlicht. Die Raumtemperatur konnte von den Versuchspersonen bestimmt werden. Die Frischluftzufuhr erfolgte über eine Klimaanlage.

Während der ersten Versuchsperiode, die acht Tage dauerte, standen die Versuchspersonen mit dem Versuchsleiter in sozialem Kontakt. Sie sammelten alle drei Stunden Urin (Aufbewahrung im Eisschrank in der Schleuse) und absolvierten psychologische Tests (siehe Lund 1974). Zwischen 2.30 Uhr und 7.00 Uhr lag eine Testpause. Im zweiten Versuchsabschnitt von 14 Tagen bestand kein Kontakt zum Versuchsleiter und zur Umwelt. Die Versuchspersonen waren gehalten, nach eigener Schätzung möglichst regelmäßig Urin zu sammeln. Der Zeitpunkt der Miktionen, des Aufstehens und Zubettgehens wurde über einen Mehrkanalschreiber aufgezeichnet. Über die testfreie Zeit konnten die Versuchspersonen nach Belieben verfügen (z.B. schreiben, lesen, Schallplatten hören). Damit die Antriebslage und die Hormonausscheidung möglichst wenig diätetisch beeinflusst war, durften sie keinen Alkohol, Kaffee, Kakao, Tee, Nüsse, Bananen, vanillehaltige Speisen und keine Medikamente zu sich nehmen. Einem Raucher wurde empfohlen, täglich nur vier Zigaretten zu rauchen; so sollten Entwöhnungssymptome auf Grund eines völligen Nikotinverbots vermieden werden.

Die Versuchspersonen kochten selbst. Der Nachrichtenaustausch mit dem Versuchsleiter war auf Tonbänder beschränkt. Die Blinden wußten, daß sie jederzeit den Versuchsraum hätten verlassen können; von dieser Möglichkeit machte jedoch gemäß den Aufzeichnungen eines Kontrollgerätes keiner Gebrauch.

3. Gewinnung der Meßwerte

- a) Die Rektaltemperatur wurde während der gesamten Versuchsdauer kontinuierlich mit einem im Rektum fixierten Widerstandsthermometer gemessen. Dieses war durch ein Kabel, das volle Bewegungsfreiheit gewährte, mit einem Schreiber verbunden.
- b) Im Harn wurden Natrium, Kalium und Calcium innerhalb eines Tages nach der Miktion flammenphotometrisch bestimmt.
- c) Zur Bestimmung von Cortisol wurden ca. 10 ml Harn eingefroren.

4. Methode der Cortisolbestimmung

a) Notwendige Reagentien:

- 1. Phosphatpuffer nach Sörensen (0,05 molar; pH 7,4).
- 2. CBG-Serum (soweit verdünnt mit Phosphatpuffer, daß eine Bindung zwischen 40 und 50 % erreicht wird).
- 3. ^3H -Cortisol (spezifische Aktivität 290 mCi/mg). Es werden etwa 60 - 80 000 counts/10 min eingesetzt (Tritiumausbeute des Zählers 20 %).
- 4. Cortisolstandard für Eichkurven (die Standardlösungen liegen in 5, 10, 20, 50 ng/ml Aqua dest. vor).
- 5. Dextranskohlelösung: 0,25 % Norit-A-Kohle, 0,025% Dextran 70 in Phosphatpuffer.
- 6. Dichlormethan pro analysi.
- 7. 0,1 n NaOH.
- 8. Szintillationsflüssigkeit (Instagel, Fa. Packard).

b) Zur Methodik der Bestimmung des freien Urin-Cortisols

Die früheren Methoden der Bestimmung des freien Urin-Cortisols beruhten auf colorimetrischen oder fluorimetrischen Messungen, die eine chromatographische Reinigung notwendig machten. Durch die Einführung der kompetitiven Proteinbindungsanalyse, die erstmals durch Murphy und Pattee für Steroide beschrieben wurde, hat sich die Bestimmung des freien Urincortisols erheblich vereinfacht.

Die Proteinbindungsanalyse beruht im Prinzip auf einer Isotopenverdünnung. Radioaktives Cortisol wird mit cortisolbindendem Globulin (CBG) zusammengegeben.

Die CBG-Konzentration ist so gewählt, daß etwa 50 % radioaktives Cortisol an das CBG gebunden sind. Werden nun steigende Mengen nicht markiertes - kaltes - Cortisol, also Standards oder unbekannte Konzentrationen, zugegeben, so verdrängt das kalte Cortisol das markierte Cortisol von den Bindungswerten des CBG. Dabei ist die Verdrängung des markierten Cortisols vom CBG proportional der Konzentration des kalten Hormons. Durch Messung der gebundenen Radioaktivität läßt sich somit eine Standardkurve erstellen (siehe Abbildung 1).

Im Labor der II. Medizinischen Universitätsklinik München wurde eine vereinfachte Methode entwickelt, die auf dem genannten Prinzip basiert.

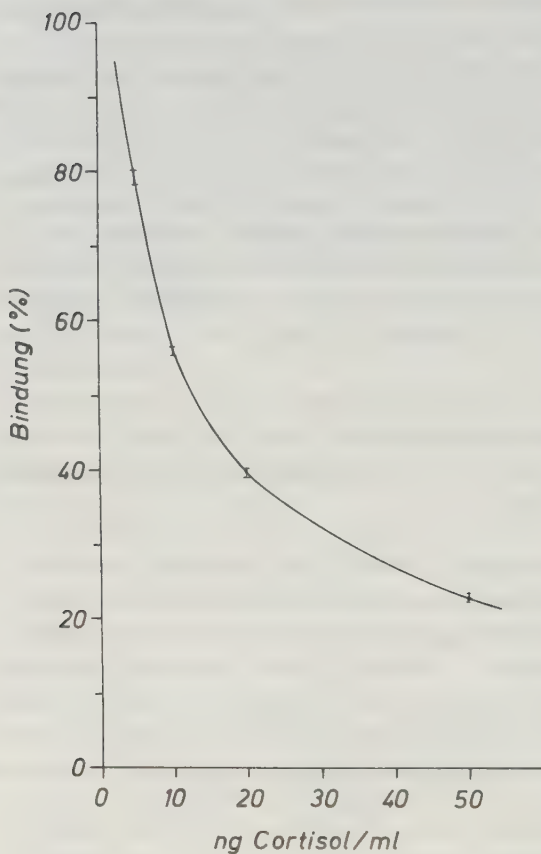


Abb. 1 Standardkurve für die Cortisolbestimmung
In Richtung der Abszisse ist das eingesetzte
Standard-Cortisol, in Richtung der Ordinate
die Bindung gezeichnet.

Ein Aliquot des zu messenden Urins wird mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach einer Waschung mit 0,1n-NaOH und dem Absaugen des wässrigen Überstandes wird der Dichlormethan-Extrakt in ein graduier-tes Reagenzglas gegeben und sofort bis auf 5 ml abgesaugt. Die im Reagenzglas verbleibenden 5 ml des Dichlormethanextraktes werden bis zur Trockene eingeeengt. Darauf erfolgt die Proteinbindungsana-lyse. Diese wird mit einer Tritium-Cortisol-CBG-Lösung durchgeführt, wobei die Tritium-Cortisol-Konzentration etwa 60 - 80 000 counts/10 min be-trägt. Als CBG-Serum wird Normalhumanserum genom-men, das vier Stunden nach Applikation von 2 mg Dexamethason gewonnen wird. Dexamethason unter-drückt die endogene Cortisolsekretion. Dieses Serum wird auf 1 : 50 verdünnt. Bei dieser Verdünnung ist eine Tritiumcortisolbindung an das CBG von 40 - 60 % gewährleistet.

Standards von 5, 10, 20 und 50 ng Cortisol/ml wer-den angesetzt. Die Inkubation des Tritiumcortisol-Gemischs mit den Standards und den zu bestimmenden Urinproben erfolgt für 5 min bei 40°C im Wasserbad. Darauf erfolgt eine halbstündige Inkubation bei 4°C. Die Trennung zwischen gebundenem und freiem Cortisol erfolgt im Anschluß mit der sogenannten Dextran-coated-charcoal-Methode. Hier wird zu dem insgesamt 1ml enthaltenden Inkubationsgemisch 0,5 ml einer 0,25%igen Aktivkohlelösung, versetzt mit 0,025%igem Dextran-70, zugegeben. Dabei ist strengstens darauf zu achten, daß die Kohlelösung entsprechend gekühlt ist. Nach Zugabe der Charcoalösung werden sämtliche Proben noch einmal 10 min bei 4°C inkubiert und im Anschluß zentrifugiert.

0,5 ml des Überstandes werden daraufhin in ein Zählröhrchen pipettiert, mit Szintillationsflüssig-keit versetzt (Instagel), und im β -Zählgerät

(Tri-carb, Fa. Packard) 10 min gezählt. Von jedem Standard und von jeder Probe werden 3fach-Werte bestimmt.

Zur Qualitätskontrolle wurde bei uns bei jedem Ansatz ein Kontrollwert mitgemessen. Hierbei ergab sich von Ansatz zu Ansatz ein Variationskoeffizient von 16,7 %. Der Wert des VK der Dreifachwerte in einem Ansatz betrug 4,8 %. Der kleinste meßbare Wert liegt bei der Proteinbindungsanalyse bei $< 0,5 \mu\text{g}$. Die Methode ist also zur Bestimmung auch geringer und kurzfristiger Schwankungen der Cortisolinkretion geeignet.

5. Behandlung der Meßwerte und Berechnungen

Die physiologischen Variablen stellen in unserem Versuch Zeitmeßreihen dar. Um die Periodizität dieser Meßwerte nachweisen zu können, unterzogen wir sie einer Frequenzanalyse nach Fourier. Der Nachweis eines schwingungsförmigen Verlaufs ist hierbei nur bei äquidistanten Abständen der Einzelwerte möglich. Diese Bedingung war aber nur bei der kontinuierlich gemessenen Rektaltemperatur von vornherein gegeben. Aus den in ungleichen Zeitabständen gewonnenen Werten der Urinvariablen wurden mittels einer Flächeninterpolation 1/2-Stunden-Werte gewonnen.

Die somit äquidistanten Zeitreihen wurden mit verschiedenen Periodendauern (von 12 bis 28 Stunden) abgetastet. Mittels der Fourier-Analyse wurde dann die Periode mit der größten Amplitude ausgesucht, und die Zeitreihe auf das höchstmögliche Vielfache dieser Periode begrenzt.

Anschließend verglichen wir diese errechneten Perioden mit dem Verlauf der gesamten Zeitreihe. Dies geschah durch Aufteilung der Zeitreihe in Intervalle mit der Länge der jeweiligen Periode und Übereinanderlegen dieser Intervalle. Die Intervalle wurden wiederum in 24 gleiche Teile zerlegt und aus den Einzelwerten Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Je besser die Periode gewählt war, desto größer war die Amplitude des Mittelwertes der aufeinandergelegten Intervalle. Bei falschen Periodenlängen fallen übereinandergelegte Phasen nicht zusammen. Folglich kann die Amplitude nicht ihre maximale Größe erreichen.

Eine Zeitreihe besteht aus einem bestimmten Anteil an Periodizität und einem Anteil Rauschen. Die Zuverlässigkeit einer Periodenbestimmung läßt sich mit dem Quotienten $\frac{\text{SD der gemittelten Periode}}{\text{SD der Zeitreihe}}$ ermitteln (SD =

Standardabweichung). Je mehr sich der Quotient 100 % (oder 1) nähert, desto größer ist der Anteil der Periodizität.

Bei einer Signifikanz von 5 % dafür, daß die betreffende Periode tatsächlich in der Zeitreihe enthalten ist, muß der Wert der Zuverlässigkeit während der Synchronisationsphase 42 % und während der (längeren) Isolationsphase 32 % übersteigen. Bei einer Signifikanz von 1 % lauten die entsprechenden Werte 46 % bzw. 35 %. Diese Bestimmung der Signifikanz wurde mit Hilfe des Friedman-Tests für Rang-Varianz-Analyse geprüft.

Im Isolationsabschnitt wichen die Perioden meist von 24,0 Stunden ab. Deshalb wählten wir Winkelgrade als Periodenmaß (eine Periode = 360°).

Bei sämtlichen Parametern sind Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben.

IV. Ergebnisse

1. Rektaltemperatur

Tabelle 2 enthält die ermittelten Parameter der Rektaltemperatur-Periodik, jeweils getrennt für die beiden Versuchsabschnitte. Wie die zweite und vierte Kolonne dieser Tabelle zeigen, ist die Rektaltemperatur-Periodik in allen Fällen und in beiden Versuchsabschnitten stark ausgeprägt. Die Zuverlässigkeit ist im zweiten Versuchsabschnitt, d.h. bei freilaufenden Rhythmen, nur unwesentlich (nicht signifikant) geringer als im ersten; die Mittelwerte und die Amplituden sind in beiden Abschnitten gleich groß, sie unterscheiden sich nicht von denen Sehender. Als Beispiel zeigt Abb. 2 den Verlauf der Rektaltemperatur-Periodik einer Versuchsperson während des gesamten Versuches.

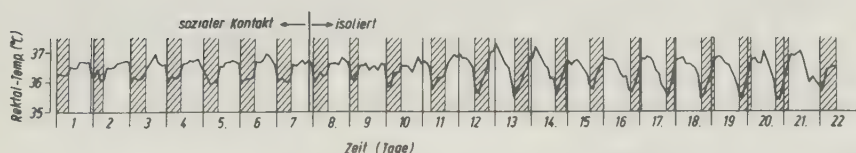


Abb. 2 Kontinuierliche Messung der Rektaltemperatur bei einer blinden Versuchsperson während der Synchronisation und der Isolation. Die hellen Felder zeigen die Wachzeit, die dunklen die Schlafzeit.

	Periode in Std.	Amplitude °C	Akrophase (MEZ)	%-Wert der Zuverlässig- keit	Durch- schnittl. Temperatur
Vp 154 I	24,00	0,40	18,90	94	36,93
II	24,50	0,37	-	81	36,90
Vp 158 I	24,00	0,33	17,62	82	36,70
II	24,25	0,27	-	69	36,70
Vp 160 I	25,00	0,33	-	85	36,53
II	25,00	0,32	-	90	36,52
Vp 164 I	24,00	0,37	17,22	91	36,47
II	25,00	0,45	-	78	36,42
Vp 167 I	24,00	0,36	16,65	83	36,84
II	24,00	0,41	-	89	36,84
Vp 169 I	24,00	0,42	12,51	94	36,62
II	24,25	0,41	-	86	36,64
$\bar{x}$ I		0,37	16,58	88,2	36,68
s ($\pm$)		0,04	2,42	5,5	0,19
$\bar{x}$ II	24,50	0,37	-	82,2	36,67
s ($\pm$)	0,42	0,06	-	7,9	0,18

Tabelle 2 Rektal-Temperatur

Erfast sind intra- und interindividuelle Mittelwerte der Periodenlänge, der Amplitude, der Akrophase, der Zuverlässigkeit der Periodenbestimmung und der Temperaturhöhe. Bei Versuchsperson 160 kann wegen ihrer 25-Stunden-Periode keine Akrophase angegeben werden. Ebenfalls wegen dieses uncharakteristischen Werts wird die durchschnittliche Periodendauer über alle Versuchspersonen im 1. Versuchsabschnitt nicht genannt.
 (I = 1. Versuchsabschnitt II = 2. Versuchsabschnitt)

Besonderheiten der beiden Versuchsabschnitte:

a) 1. Abschnitt (mit sozialer Synchronisation).

Bei fünf der sechs Versuchspersonen ergibt die Perioden-Analyse einen Maximalwert für die Amplitude bei 24,0 Std; bei diesen Versuchspersonen sind die Rektaltemperatur-Rhythmen daher mit großer Sicherheit synchronisiert. Bei der Versuchsperson 160 errechnet sich dagegen eine maximale Amplitude bei der Periode 25,0 Stunden. Die Dauer dieses Versuchsabschnittes von nur acht Tagen erlaubt zwar keine eindeutige Aussage; es besteht aber eine große Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Rektaltemperatur-Periodik dieser Versuchsperson trotz des bestehenden sozialen Kontaktes nicht auf 24,0 Stunden synchronisiert ist. Bei den fünf synchronisierten Versuchspersonen fällt auf, daß die Phasenlage der Rektaltemperatur-Periodik zwar im Mittel der Sehender gleicht, daß aber die interindividuelle Variabilität größer als bei Sehenden ist.

b) 2. Abschnitt (mit autonomer Periodik).

Die Perioden-Analysen ergeben für fünf Versuchspersonen Perioden von mehr als 24,0 Stunden Länge; die Versuchsperson 160, die bereits während des 1. Versuchsabschnittes eine Periode von 25,0 Stunden hatte, behält diese auch während des 2. Abschnittes bei. Bei allen diesen Versuchspersonen verläuft die Rhythmik daher mit großer Wahrscheinlichkeit autonom.

Bei der Versuchsperson 167 ergibt die Perioden-Analyse - ebenso wie im 1. Abschnitt - einen Wert von 24,0 Stunden. Nach den vorliegenden Daten kann nicht eindeutig entschieden werden, ob der Rhythmus dieser Versuchsperson autonom mit einer zufällig dicht bei 24,0 Stunden liegenden Periode verläuft, oder ob er durch einen übersehenen und unbekannten Zeitgeber auf 24,0 Stunden synchronisiert ist; die auch bei den anderen Versuchspersonen beobachtete Kürze der autonomen Periode spricht aber

eher für die erste Annahme. An den Zahlen für die Zuverlässigkeit der Rhythmizität fällt auf, daß gerade bei denjenigen beiden Versuchspersonen, deren Periode sich beim Übergang vom ersten zum zweiten Versuchsabschnitt nicht ändert, die Zuverlässigkeit im zweiten Versuchsabschnitt höher ist als im ersten, bei den vier übrigen Versuchspersonen, bei denen sich die Periode verlängert, aber niedriger ist.

2. Cortisol-Ausscheidung

Tabelle 3 enthält die ermittelten Parameter der Cortisol-Periodik, wiederum jeweils getrennt für die beiden Versuchsabschnitte. Wie diese Tabelle zeigt, ist auch die Periodik der Cortisol-Ausscheidung mit dem Harn in allen Fällen und in beiden Versuchsabschnitten stark ausgeprägt. Die Zuverlässigkeit der Rhythmizität ist hier allerdings im zweiten Versuchsabschnitt konsistent und signifikant geringer als im ersten. Auch die Amplitude ist im zweiten Versuchsabschnitt im Mittel geringer als im ersten, wenn auch nicht signifikant. Insgesamt entspricht der Rhythmus der Cortisol-Ausscheidung der untersuchten blinden Versuchspersonen denen Sehender, und sowohl bezüglich der Amplitude als auch - um das vorwegzunehmen (vergl. Seite 21) - bezüglich des Mittelwertes. Wiederum als Beispiel zeigt Abb. 3 den Verlauf der Cortisol-Ausscheidung einer Versuchsperson während des gesamten Versuches.

a) 1. Versuchsabschnitt.

Das Ergebnis der Perioden-Analysen gleicht dem der Rektaltemperatur-Periodik: bei fünf Versuchspersonen spricht die erhaltene Periode von 24,0 Stunden für Synchronisation. Bei der Versuchsperson 160 kann man wiederum aus der erhaltenen Periode von 25,0 Stunden auf freilaufenden Rhythmus schließen (trotz der sozialen Synchronisation). Die Phasenlage der Cortisol-

Periodik unterscheidet sich bei den synchronisierten Versuchspersonen wiederum nicht im Mittel von der Sehender.

b) 2. Versuchsabschnitt.

Das Ergebnis der Perioden-Analysen entspricht nahezu dem bei der Rektaltemperatur-Periodik (lediglich bei der Versuchsperson 164 scheint die Periode bei der Cortisol-Ausscheidung unwesentlich kürzer zu sein als bei der Rektaltemperatur). Auch hier zeigt die Versuchsperson 167 eine Periode von 24,0 Stunden, die keinen eindeutigen Rückschluß auf Freilaufen der Periode zuläßt.

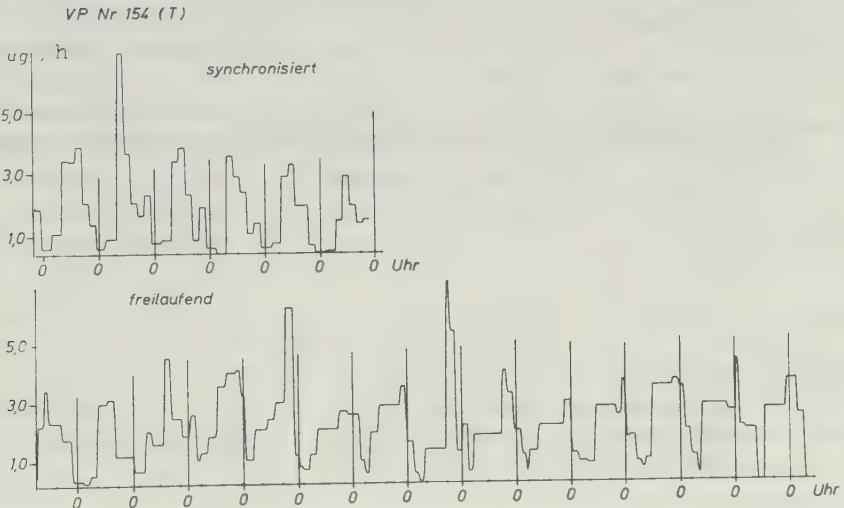


Abb. 3 Cortisolausschüttung mit dem Harn während der Synchronisation und der Isolation bei einer blinden Versuchsperson. Entlang der Abszisse ist die stündliche Cortisol-Ausscheidung aufgetragen.

	Periode in Std.	Amplitude $\mu\text{g/h}$	Akrophase (MEZ)	%-Wert der Zuverläss- sicherheit	Ausschei- dung $\mu\text{g/h}$
Vp 154 I	24,00	1,35	12,29	85	1,65
II	24,50	0,79	-	69	1,60
Vp 158 I	24,00	2,06	14,41	81	2,55
II	24,25	1,43	-	65	2,11
Vp 160 I	25,00	0,93	-	77	1,59
II	25,00	1,41	-	73	1,88
Vp 164 I	24,00	1,23	15,89	82	1,87
II	24,75	0,84	-	67	1,48
Vp 167 I	24,00	1,54	12,54	83	1,62
II	24,00	1,21	-	65	1,89
Vp 169 I	24,00	2,66	7,26	86	3,24
II	24,25	1,76	-	61	3,69
$\bar{x}$ I		1,62	12,48	82,3	2,08
s (+)		0,63	3,27	3,2	0,68
$\bar{x}$ II	24,46	1,28	-	68,0	2,11
s (+)	0,37	0,38	-	4,1	0,81

Tabelle 3 Cortisol

Erläuterungen siehe Tabelle 2.

Zusätzlich ist hier die mittlere stündliche Ausscheidungsrate angegeben.

3. Tagesgesamtausscheidung des Cortisols während der Synchronisation und der Isolation

Alle sechs Blinden lagen sowohl während der Synchronisation als auch während der Isolation mit ihrer Tagesgesamtausscheidung im Normbereich Sehender ($20 - 90 \mu\text{g}$). Die Ausscheidung betrug im ersten Versuchsabschnitt zwischen $33,7 \mu\text{g}$ und $79,3 \mu\text{g}$ mit einem Mittel von $48,8 \mu\text{g} \pm 16,3 \mu\text{g}$ (siehe Tabelle 4).

Der zweite Versuchsabschnitt zeigte mit einem Mittel von $49,9 \mu\text{g} \pm 19,4 \mu\text{g}$ keine Veränderung gegenüber dem ersten. Von den sechs Versuchspersonen wiesen während der Isolation drei höhere und drei niedrigere Ausscheidungswerte im Vergleich zur Synchronisation auf. Die Ausscheidungs-raten bewegten sich in einem Bereich von $34,9 \mu\text{g}$ bis $87,0 \mu\text{g}$ (siehe Tabelle 4).

Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Cortisol-Gesamtausscheidung wie die der Elektrolyte und des Volumens nach der objektiven Uhrzeit bestimmt wurde und unabhängig von der Periodendauer eine 24-Stunden-Ausscheidung angegeben ist.

VP	154	158	160	164	167	169	$\bar{x} \pm s$
Synchronisation	39,5	62,1	33,7	38,2	40,2	79,3	$48,8 \pm 16,3$
Isolation	37,1	49,9	45,3	34,9	45,0	87,0	$49,9 \pm 19,4$

Tabelle 4 Intra- und interindividuelle Mittelwerte der Cortisol-ausscheidung von sechs Blinden während der Synchronisation und der Isolation. Die Werte sind in $\mu\text{g/d}$ angegeben.

4. Elektrolyt-Ausscheidung und Harnvolumen

Die ermittelten Parameter der Periodizitäten der Ausscheidungen von Natrium, Kalium, Calcium und Harnvolumen sind in den Tabellen 5 bis 8 enthalten. Wie diese Tabellen zeigen, sind auch diese Periodizitäten in nahezu allen Fällen klar ausgeprägt. Im ersten Versuchsabschnitt ist lediglich bei einer Versuchsperson (Vp 169) die Periodizität im Harnvolumen nicht signifikant, im zweiten Versuchsabschnitt bei vier Versuchspersonen (Vpn 154, 158, 167, 169) die Periodizität der Calcium-Ausscheidung. Die Zuverlässigkeitswerte aller vier Periodizitäten sind geringer als bei der Rektaltemperatur- und der Cortisol-Periodik. Die Amplituden aller Rhythmen sind im zweiten Versuchsabschnitt kleiner als im ersten, wenn auch meist nicht in einem signifikanten Ausmaß.

Besonderheiten der beiden Versuchsabschnitte:

a) 1. Versuchsabschnitt

Die Perioden-Analysen ergaben für alle vier Rhythmen bei sämtlichen Versuchspersonen maximale Amplituden bei der Periode 24,0 Std. Bei sämtlichen Versuchspersonen waren demnach alle vier Rhythmen mit dem 24-Stunden-Tag synchronisiert. Das gilt auch für die Versuchsperson 160, bei der die Analyse der Rhythmen der Rektaltemperatur und der Cortisol-Ausscheidung trotz des sozialen Zeitgebers eine Periode von 25 Stunden ergab; dieser Befund läßt sich als das Ergebnis interner Desynchronisation zwischen den Rhythmen der Rektaltemperatur und der Cortisol-Ausscheidung einerseits und den Rhythmen der Elektrolyt-Ausscheidungen und des Harn-Volumens andererseits deuten. Auch bei den in Tabellen 5-8 enthaltenen Rhythmen fällt auf, daß ihre Phasenlagen zwar im Mittel denen Sehender gleichen, daß aber die inter-individuellen Variabilitäten der Phasenlage größer als bei Sehenden sind. In Abb. 4 sind sämtliche gemessenen Rhythmen einer Versuchsperson für diesen Versuchsabschnitt zusammengefaßt, und zwar ist über sämtliche acht Tage dieses Versuchsabschnittes gemittelt worden.

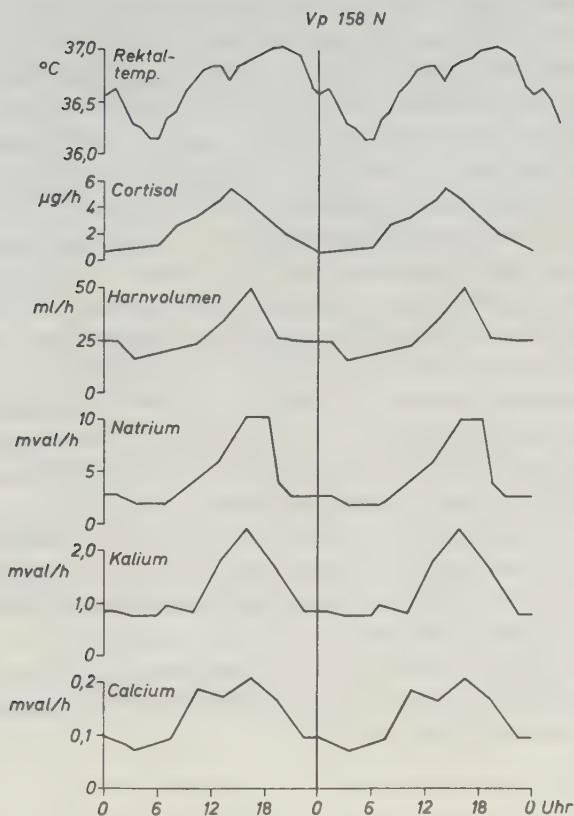


Abb. 4 Circadiane Rhythmen einer blinden Versuchsperson während sozialer Synchronisation auf 24 Stunden. Die Werte sind über acht Tage gemittelt und entlang der Abszisse zweimal aufgetragen.

b) 2. Versuchsabschnitt

Die Perioden-Analysen ergeben in allen Fällen die gleichen Ergebnisse wie bei den Rhythmen der Cortisol-Ausscheidung; lediglich bei der Versuchsperson 158 weist die Calcium-Ausscheidung einen etwas höheren Perioden-Wert auf; da bei dieser Versuchsperson für die Calcium-Ausscheidung aber kein signifikanter Rhythmus resultiert, ist das ohne Bedeutung. Bei der Versuchsperson 164, bei der - trotz sehr gut ausgeprägter Rhythmen - ein geringer Perioden-Unterschied zwischen den Rhythmen der Rektaltemperatur und der Cortisolausscheidung besteht, verlaufen die hier genannten Rhythmen synchron zur Cortisol-Ausscheidung. Bei der Versuchsperson 160, bei der sich im ersten Versuchsabschnitt Anzeichen für interne Desynchronisation herausgestellt hatten, verlaufen im zweiten Versuchsabschnitt sämtliche gemessenen Rhythmen synchron zueinander. Auch bei der Versuchsperson 167, bei der auch während des zweiten Versuchsabschnittes die Periode weiterhin 24,0 Stunden beträgt, bleibt die interne Synchronisation voll erhalten. Als Beispiel sind in Abb. 5 sämtliche gemessenen Rhythmen einer Versuchsperson für diesen Versuchsabschnitt zusammengestellt; lediglich der Calcium-Rhythmus fehlt, da er nicht ausreichend ausgeprägt ist. Auch hier sind wieder die über die 14 Tage dieses Versuchsabschnittes gemittelten Tagesgänge dargestellt.

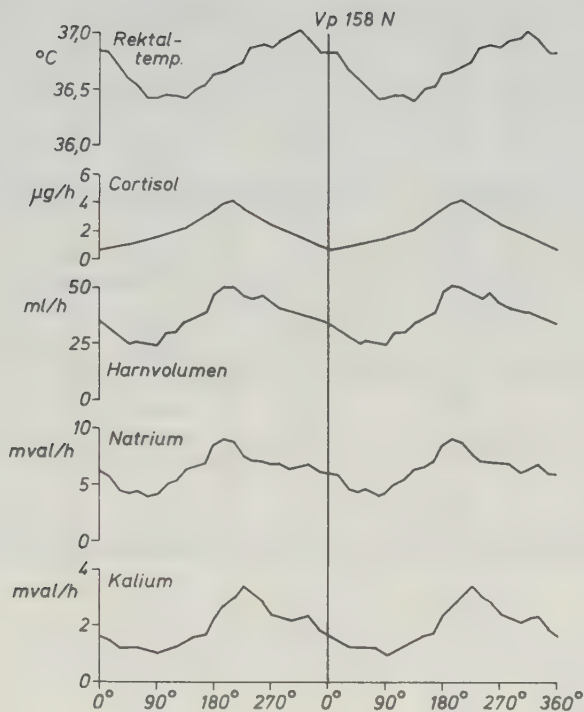


Abb. 5 Circadiane Rhythmen der Rektaltemperatur und der Harnausscheidung (Cortisol, Volumen, Natrium und Kalium) bei einer blinden Versuchsperson während der Isolation. Werte über 13 Perioden gemittelt und entlang der Abszisse zweimal aufgetragen ($360^\circ = 24,25 \text{ h}$).

	Periode in Std.	Amplitude mval/h	Akrophase (MEZ)	%-Wert der Zuverläss- igkeit	Ausschei- dung mval/h
Vp 154 I	24,00	3,22	15,25	62	9,1
II	24,50	2,70	-	60	8,3
Vp 158 I	24,00	3,17	16,59	75	4,3
II	24,25	1,77	-	47	6,4
Vp 160 I	24,00	0,78	10,66	73	8,1
II	25,00	3,11	-	54	7,4
Vp 164 I	24,00	3,21	18,78	73	6,7
II	24,75	2,45	-	45	6,8
Vp 167 I	24,00	4,60	14,72	83	6,8
II	24,00	1,93	-	40	7,8
Vp 169 I	24,00	2,54	15,97	50	7,4
II	24,25	2,21	-	39	6,9
$\bar{x}$ I	24,00	2,92	15,33	69,3	7,1
s (+)	0,00	1,25	2,69	11,6	1,6
$\bar{x}$ II	24,46	2,39	-	47,8	7,3
s (+)	0,37	0,47	-	8,2	0,7

Tabelle 5 Natrium

Erläuterungen siehe Tabelle 2.

Sowohl bei den Elektrolyten als auch beim Harnvolumen weist Versuchsperson 160 im ersten Versuchsabschnitt eine 24-Stunden-Periode auf.

	Periode in Std.	Amplitude mval/h	Akrophase (MEZ)	%-Wert der Zuverläss- igkeit	Ausschei- dung mval/h
Vp 154 I	24,00	0,48	12,83	51	1,7
II	24,50	0,51	-	62	1,7
Vp 158 I	24,00	0,69	17,00	83	1,3
II	24,25	0,88	-	66	1,9
Vp 160 I	24,00	0,63	11,44	60	2,2
II	25,00	0,78	-	69	2,3
Vp 164 I	24,00	1,02	17,82	78	2,1
II	24,75	0,67	-	52	2,3
Vp 167 I	24,00	1,89	14,62	92	1,9
II	24,00	1,32	-	63	2,4
Vp 169 I	24,00	0,37	13,62	51	2,0
II	24,25	0,34	-	33	2,5
$\bar{x}$ I	24,00	0,85	14,52	69,2	1,9
s ($\pm$)	0,00	0,56	2,46	17,5	0,3
$\bar{x}$ II	24,46	0,78	-	57,7	2,2
s ($\pm$)	0,37	0,30	-	12,9	0,3

Tabelle 6 Kalium

Erläuterungen siehe Tabelle 2 und 5.

	Periode in Std.	Amplitude mval/h	Akrophase (MEZ)	%-Wert der Zuverläss- sicherheit	Ausschei- dung mval/h
Vp 154 I	24,00	0,14	18,45	59	0,38
II	24,50	0,06	-	29	0,24
Vp 158 I	24,00	0,14	15,87	59	0,28
II	24,50	0,06	-	23	0,38
Vp 160 I	24,00	0,14	17,08	68	0,50
II	25,00	0,08	-	43	0,38
Vp 164 I	24,00	0,32	16,49	86	0,56
II	24,75	0,16	-	44	0,48
Vp 167 I	24,00	0,08	13,94	63	0,32
II	24,00	0,10	-	19	0,34
Vp 169 I	24,00	0,08	15,55	51	0,24
II	24,25	0,02	-	12	0,18
$\bar{x}$ I	24,00	0,16	16,23	63,3	0,38
s ($\pm$)	0,00	0,08	1,52	12,0	0,12
$\bar{x}$ II	24,50	0,08	-	35,8	0,34
s ($\pm$)	0,35	0,08	-	15,0	0,10

Tabelle 7 Calcium

Erläuterungen siehe Tabelle 2 und 5.

	Periode in Std.	Amplitude ml/h	Akrophase (MEZ)	%-Wert der Zuverläss- sicherheit	Ausschei- dung ml/h
Vp 154 I	24,00	14,02	15,50	55	43,4
II	24,50	13,07	-	35	54,0
Vp 158 I	24,00	13,20	17,22	70	27,0
II	24,25	9,51	-	51	36,0
Vp 160 I	24,00	10,01	14,62	66	46,0
II	25,00	12,70	-	40	55,9
Vp 164 I	24,00	18,50	19,32	64	38,8
II	24,75	9,39	-	38	49,0
Vp 167 I	24,00	44,00	15,22	65	50,6
II	24,00	35,30	-	48	72,8
Vp 169 I	24,00	9,87	18,80	40	50,4
II	24,25	12,10	-	32	61,5
$\bar{x}$ I	24,00	18,30	16,78	60,0	42,7
s ($\pm$)	0,00	13,00	2,00	11,0	8,9
$\bar{x}$ II	24,46	16,80	-	42,2	54,9
s ($\pm$)	0,37	9,80	-	5,8	12,3

Tabelle 8 Volumen

Erläuterungen siehe Tabelle 2 und 5.

V. Diskussion

1. Circadiane Periodik während des Synchronisationsabschnitts

Die Rektaltemperatur zeigt bei allen sechs Blinden eine eindeutige tagesperiodische Schwankung. Bei fünf Versuchspersonen beträgt die Periodendauer 24 Stunden. Die Zuverlässigkeit der Periodenbestimmung erreicht bei der Rektaltemperatur den höchsten Wert aller gemessenen Variablen.

Dieses Ergebnis stimmt mit bisherigen Untersuchungen überein. Remler konnte bei 60 von 75 Blinden Tagesschwankungen der Rektaltemperatur nachweisen. Ein Teil der Versuchspersonen zeigte allerdings inverse Rhythmen. Man kann also sagen, daß bei Blinden die Rektaltemperatur tagesperiodischen Veränderungen unterliegt.

Beim Cortisol finden wir unter unseren Versuchsbedingungen das gleiche Ergebnis. Dagegen konnte d'Allesandro bei Blinden höheren Alters keine Tagesperiodik des Cortisols im Serum nachweisen, und Hollwich und Dieckhues fanden bei Blinden mit 1/10 Sehrest keine circadiane Rhythmik oder nur eine Rhythmik mit stark verminderten Amplituden und Ausscheidungsmengen. Dies könnte so zu erklären sein:

(1) Hollwich und Dieckhues bestimmten den Plasmacortisolspiegel lediglich in einem Intervall von 6 - 20 Uhr. Nach unseren Untersuchungen wäre es durchaus denkbar, daß auf Grund der oft abnormen Phasenlagen bei Blinden (siehe später) mit diesem Zeitraum das Maximum der Ausscheidung nicht erfaßt wurde. Das Minimum liegt bei Sehenden ohnehin im von Hollwich nicht erfaßten Zeitraum.

(2) Während sich bei Sehenden eine eindeutige Periodik auch dann ergibt, wenn man jeweilige interindividuelle Stundenwerte von vielen Personen mittelt, können sich auf

Grund der erwähnten großen Variabilität der Phasenlagen bei Blinden Maxima und Minima gegenseitig überlagern und somit aufheben. Folglich werden bei den Einzelpersonen durchaus bestehende Schwankungen in den Mittelwerten nicht mehr erscheinen.

Auch in unseren Versuchen würde eine Mittelung gleichzeitig bei den verschiedenen Versuchspersonen gemessener Werte eine Verringerung der Schwingungs-Amplitude ergeben. In Abb. 6 ist das an Hand der Rektaltemperatur-Messungen für diejenigen fünf Versuchspersonen gezeigt, die während des ersten Versuchsabschnittes eindeutig auf 24,0 Stunden synchronisiert waren. Für die einzelnen Versuchspersonen ist dabei der jeweils über acht Tage dieses Versuchsabschnittes gemittelte Tagesgang mit der intra-individuellen Standard-Abweichung gezeichnet; für das Mittel über alle Versuchspersonen ist die inter-individuelle Standard-Abweichung eingezeichnet. Wie Abb. 6 deutlich zeigt, ist die Amplitude der gemittelten Periodik kleiner als die Amplitude bei sämtlichen einzelnen Versuchspersonen. Die Ursache für diese Amplituden-Verminderung ist auch hier in den stark variierenden Phasenbeziehungen zur Ortszeit zu suchen, die tatsächlich eine solche Mittelung verbietet. Bei Sehenden variieren dagegen die Phasenlagen so wenig, daß die Amplitude der über viele Versuchspersonen gemittelten Periodik nicht erkennbar kleiner ist als die bei den einzelnen Versuchspersonen beobachteten Amplituden (vergl. Aschoff et al., Pflügers Arch. 1974). Abb. 7 zeigt die gleiche Gegenüberstellung von einzelner und gemittelter Periodik für die Cortisol-Ausscheidung. Auch hier ist die Amplitude der gemittelten Periodik deutlich kleiner als die Amplituden der Rhythmen einzelner Versuchspersonen. Der Effekt wäre bei beiden Mittelungen drastischer, wenn auch Versuchsperson 160 einbezogen wäre.

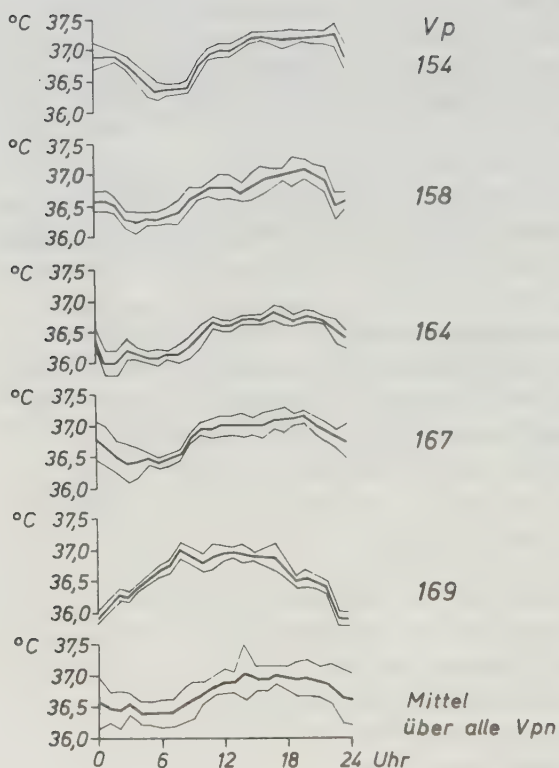


Abb. 6 Circadiane Rhythmen der Rektaltemperatur bei fünf blinden Versuchspersonen während der Synchronisation auf 24 Stunden. Werte gemittelt über acht Tage. Aufgetragen sind interindividuelle Mittelwerte mit Standardabweichungen. Die unterste Kurve zeigt das Mittel über alle fünf Versuchspersonen mit interindividueller Standardabweichung.

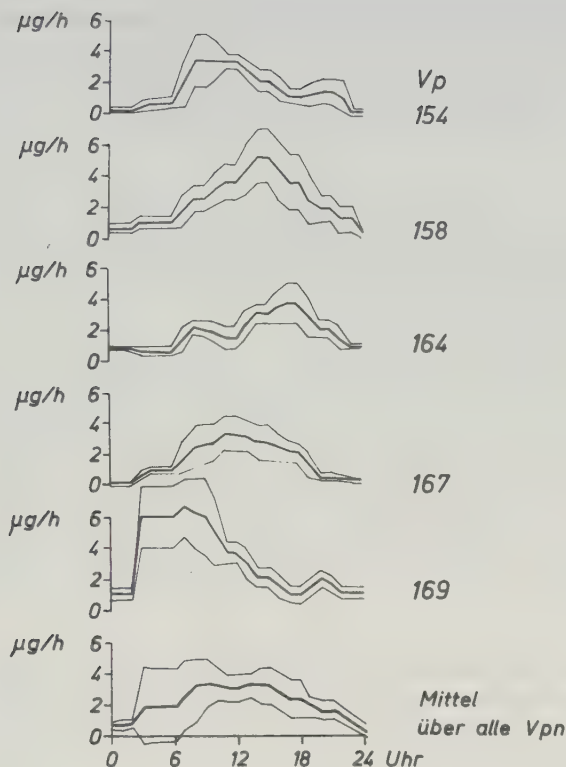


Abb. 7 Circadiane Rhythmen des freien Urin-Cortisols bei fünf blinden Versuchspersonen während der Synchronisation auf 24 Stunden. Werte gemittelt über acht Tage. Aufgetragen sind interindividuelle Mittelwerte mit Standardabweichungen. Die unterste Kurve zeigt das Mittel über alle fünf Versuchspersonen. Der negative Wert der Standardabweichung bei den interindividuellen Mittelwerten ist darauf zurückzuführen, daß hier keine statistische Normalverteilung vorlag.

Eine weitere Erklärung für die Unterschiede zu den Ergebnissen Hollwichs wäre vielleicht bei dessen kurzer Versuchsdauer zu finden, die eine auf mangelnder Gewöhnung der Versuchspersonen beruhende irreguläre Cortisol-ausschüttung zur Folge gehabt haben könnte.

Die Elektrolyte und das Harnvolumen wiesen wie die Rektaltemperatur und die Cortisolausscheidung eine Tagesperiodik auf. Diese Befunde decken sich mit den Untersuchungen von Lobban und Remler bezüglich der Amplitude und der 24-Stunden-Periodik.

Versuchsperson 160 zeigt bei der Rektaltemperatur und bei der Cortisol-Ausscheidung eine 25,0-Stunden-Periodik, bei der Ausscheidung der Elektrolyte und beim Harn-Volumen eine 24,0-Stunden-Periodik. Diese Befunde deuten darauf hin, daß der Zeitgeber nicht stark genug gewesen ist, um sämtliche Rhythmen zu synchronisieren; diese Versuchsperson hat demnach vermutlich im Zustand "interner Desynchronisation" gelebt, wie er auch von Sehenden bekannt ist. Der Verdacht unvollständiger Zeitgeber-Wirkung gerade bei dieser Versuchsperson wird dadurch gestützt, daß dieser Blinde im zweiten Versuchsabschnitt (ohne Zeitgeber) die längste Spontan-Periode hat. Gemäß dieser Interpretation haben die spontanen Perioden aller anderen Versuchspersonen vollständig im Mitnahmebereich des Zeitgebers gelegen, die spontane Periode der Versuchsperson 160 aber nicht mehr; hieraus wäre ein Mitnahmebereich von etwas weniger als ± 1 Stunde ableitbar. Allerdings reicht die geringe Zahl der Versuchspersonen nicht aus, diesen Schluß zu sichern.

Zusammenfassend kann man sagen, daß unter Versuchsbedingungen mit Zeitgebern und Umweltkontakten Blinde eine signifikante Periodik der Rektaltemperatur, der Cortisolinkretion, der Elektrolytausscheidung und des Harnvolumens

aufweisen, die sich in der Dauer und den Amplituden nicht wesentlich von der Sehender unterscheidet. Allerdings scheint bei Blinden eher als bei Sehenden die Gefahr zu bestehen, daß die circadiane Periodik auch bei bestehendem Kontakt mit der Umwelt nicht auf 24 Stunden synchronisiert ist.

2. Circadiane Periodik während des Isolationsabschnitts

Im Versuchsabschnitt ohne Zeitgeber, der bei Blinden in dieser Form vorher noch nie durchgeführt wurde, zeigt sich eine Verlängerung der Tagesperiodik von 24,0 auf durchschnittlich 24,5 Stunden. Bei über 100 sehenden Probanden wurde unter denselben Versuchsbedingungen für die Rektaltemperatur und für die Elektrolytausscheidung und - soweit gemessen - das Harnvolumen eine im Mittel $25,00 \pm 0,55$ Stunden dauernde Spontanperiode gefunden. Im Vergleich dazu ist die Periodik bei den Blinden signifikant kürzer ($24,46h \pm 0,37h$).

Ein durch den fehlenden Lichteinfall veränderter Eigenrhythmus dürfte aber auszuschließen sein, da Versuche mit Sehenden unter wechselnden Lichtbedingungen keinen Einfluß der Beleuchtungsstärke auf die Spontanperiodik zeigten. Mit diesen Ergebnissen deckt sich auch ein von uns durchgeführter Versuch (Veröffentlichung in Vorbereitung) an einer sehenden Versuchsperson, der sich über 34 Tage erstreckte: nach einer acht Tage dauernden Synchronisation auf einen 24-Stunden-Tag wurde mittels Licht-Dunkel-Wechsel künstlich ein 28-Stunden-Tag geschaffen. Es entwickelte sich bei diesem Mann ein 24,8-Stunden-Rhythmus sowohl der Rektaltemperatur als auch des Cortisols. An der Abb. 8 sieht man, daß seine Aktivität trotzdem eine 28,0-Stunden-Periodik beibehielt.

Auch aus diesem Ergebnis kann man schließen, daß beim Sehenden wie auch beim Blinden das Licht zur Erzeugung

und Aufrechterhaltung einer spontanen Eigenrhythmik nicht erforderlich ist.

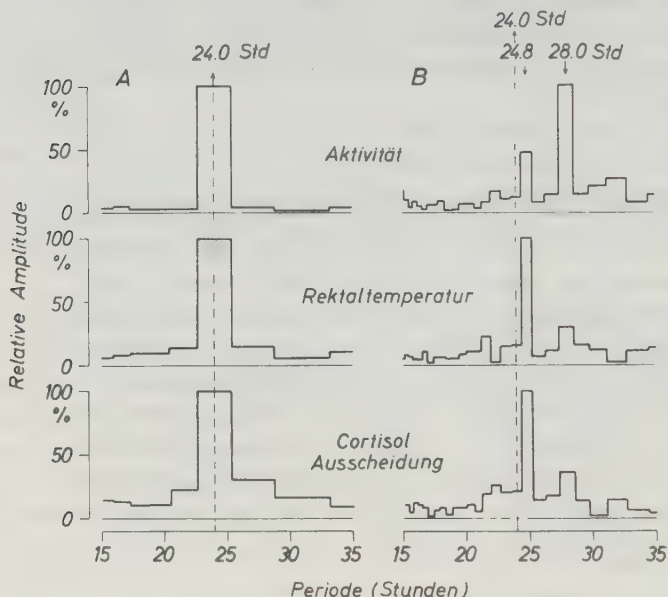


Abb. 8 Relative Amplitude der Aktivität, der Rektaltemperatur und der Cortisolausscheidung bei einer sehenden Versuchsperson. Obwohl die Aktivität einen 28-Stunden-Rhythmus besitzt, beträgt die Periode der Rektaltemperatur und des Cortisols 24,8 Stunden.

Bei der blinden Versuchsperson 167 finden wir sowohl während der Synchronisations- als auch während der Isolationsphase einen 24-Stunden-Rhythmus. Hierfür sind drei Erklärungen möglich:

(1) Es könnte durchaus sein, daß die spontane Periode zufällig 24,0 Stunden dauerte. Aus Mittelwert und Streuung der gemessenen Periodenwerte muß damit gerechnet werden, daß bei etwa 1/6 der Versuchspersonen eine solche Periodik auftritt.

(2) Andererseits können wir nicht sicher ausschließen, daß ein der Versuchsperson und uns unbekannter Zeitgeber einen Einfluß ausgeübt hat.

(3) Denkbar wäre auch, daß die Synchronisationsphase bei den Probanden einen Lerneffekt hinterlassen hat, der noch in die Isolationszeit nachwirkte und dort die Rhythmik weiterhin beeinflußt hat. Dies konnte aber bei sehenden Menschen nicht gefunden werden.

Unter Versuchsbedingungen ohne Zeitgeber behalten Blinde eine signifikante Periodik der physiologischen Funktionen bei. Lediglich die Periodendauer wird verlängert (wie auch bei Sehenden).

3. Phasenbeziehungen während der Synchronisation und der Isolation

Wie schon erwähnt, wurden bei mehreren Untersuchungen physiologischer Variablen von Blinden bei Synchronisation auf 24 Stunden circadiane Schwankungen gefunden. Dabei fielen die Minima und Maxima der Rektaltemperatur und der Elektrolyt- und Steroidausscheidungen teilweise auf ähnliche Tageszeiten wie bei Sehenden. In anderen Versuchen jedoch zeigten sich abnorme Phasenlagen.

Für die Rektaltemperatur finden wir unterschiedliche Ergebnisse. Vier Versuchspersonen besitzen ihre Akrophase etwa zu denselben Zeiten wie Sehende, eine hat jedoch ihr Temperaturmaximum gegen 12 Uhr statt gegen 18 bis 19 Uhr. Bei Versuchsperson 160 ändert sich durch den 25-Stunden-Rhythmus von Tag zu Tag das Maximum.

Die Akrophasen der Cortisolausscheidung liegen im Schnitt später als bei Vergleichsmessungen mit sehenden Versuchspersonen (v. Werder, in Vorbereitung). In unserem Versuch

weisen Blinde die mittlere Akrophase bei $12,48h \pm 3,27h$ auf. Bei neun sehenden Versuchspersonen lag die mittlere Akrophase bei $10,97h \pm 1,88h$. Dieser Unterschied ist jedoch nur ungenügend statistisch gesichert ($0,05 < p < 0,10$). Signifikant ist nur die erheblich größere Streubreite bei Blinden.

Die Abbildungen 2 und 3 lassen erkennen, daß der großen interindividuellen Variabilität keine ebenso große intra-individuelle Variabilität entspricht. Die gute Übereinstimmung der Ausscheidung an den einzelnen Tagen geht auch aus den geringen Standardabweichungen der Abbildungen 6 und 7 und schließlich aus den hohen Zuverlässigkeitszahlen der Tabelle 3 hervor. Dieser Befund legt den Schluß nahe, daß die große interindividuelle Variabilität nicht auf einer bei Blinden verringerten Empfindlichkeit gegenüber Zeitgebern beruht, sondern andere Ursachen haben muß.

Die Akrophasen der Elektrolytausscheidung und des Harnvolumens streuen bei unserem Versuch zwischen $14,50h$ und $17,00h$ und unterscheiden sich somit nicht von denen Sehender. Eine Nykturie, wie sie Hollwich und Lobban bei Blinden fanden, konnten wir in keinem Falle feststellen.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die Akrophasen der Rektaltemperatur und der interindividuellen Cortisolausscheidung eine größere Streubreite als bei Sehenden besitzen, während bei den Elektrolyten und der Harnausscheidung keine großen zeitlichen Unterschiede gegenüber sehenden Personen festzustellen sind.

4. Tagesgesamtausscheidungen der physiologischen Variablen

Die Gesamtausscheidungen der Elektrolyte und des Harnvolumens lagen bei allen sechs Versuchspersonen im Normbereich Sehender. Die Cortisol-Ausscheidung unserer Blinden verglichen wir mit der von neun männlichen, gesunden und

sehenden Personen (v.Werder, in Vorbereitung). Auch hier wurde das freie Urin-Cortisol mit der auf Seite 8 beschriebenen Methode bestimmt. Die mittlere Tagesgesamtausscheidung betrug $69,8\mu\text{g} \pm 25,5\mu\text{g}$. Bei den Blinden fanden wir Ausscheidungsraten von $35\mu\text{g}$ bis $87\mu\text{g}$. Einzelne Tageswerte lagen deutlich niedriger oder höher. Mit einem Mittel von $48,8\mu\text{g} \pm 16,3\mu\text{g}$ liegt die Cortisol-Ausscheidung Blinder zwar im Normbereich Sehender, ist aber trotzdem statistisch signifikant gegenüber der sehenden Kontrollgruppe verringert. Zu einer endgültigen Aussage müßten mehr Personen als in unserem Versuch untersucht werden.

Dazu liegen Ergebnisse von Weitzman und Hollwich vor. Weitzman fand bei Blinden teilweise höhere Plasmacortisol-Spiegel als bei Sehenden. Hollwich und Dieckhues dagegen fanden deutlich erniedrigte Werte. Aus den Versuchen von Weitzman und aus unseren Ergebnissen kann man wohl nicht folgern, daß die fehlende Lichtwahrnehmung zu einer Insuffizienz der Hypophyse und somit sekundär zu einer Nebenniereninsuffizienz führt, wie Hollwich behauptet.

Die Tagesgesamtausscheidungen aller gemessenen Variablen bleiben während der Isolationsphase gegenüber der Synchronisationsphase unverändert. Nur das Harnvolumen nimmt während der Isolation deutlich zu.

Die im zweiten Versuchsabschnitt verringerten Amplituden können dadurch erklärt werden, daß hier während der Schlafzeit die Versuchspersonen nicht geweckt werden konnten (wie im ersten Versuchsabschnitt) und somit eventuelle Minima nicht registriert wurden. Dieser Schluß wird dadurch gestützt, daß bei der Rektaltemperatur, die in beiden Abschnitten kontinuierlich gemessen werden konnte, die Amplituden bei allen Versuchspersonen unverändert blieben.

VI. Zusammenfassung

Die Versuche mit sechs Blinden, die erst mit, dann ohne Zeitgeber in einer Isolierkammer lebten, haben ergeben:

1. Die gemessenen physiologischen Variablen weisen unter Versuchsbedingungen mit Zeitgebern eine signifikante circadiane Rhythmik auf. Die Akrophasen der Rektaltemperatur und des Cortisols liegen teilweise deutlich anders als bei Sehenden, die der Elektrolyte und des Harnvolumens aber im Normbereich Sehender. Die Tagesausscheidungsmengen der Elektrolyte und des Harnvolumens unterscheiden sich nicht von denen Sehender, wie auch die Cortisol-Inkretion in deren Normbereich liegt. Auch die Rektaltemperatur zeigt keine Auffälligkeiten.
2. Ohne Zeitgeber ist bei fünf von sechs Versuchspersonen eine signifikante circadiane Periodik von mehr als 24 Stunden zu finden, während eine Versuchsperson eine 24-h-Periodik beibehält. Die Ausscheidungsmengen des Cortisols und der Elektrolyte verändern sich gegenüber dem ersten Versuchsabschnitt nicht, während das Harnvolumen in der Isolation deutlich zunimmt.

Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, daß das Licht für die Entstehung und Aufrechterhaltung circadianer physiologischer Schwankungen nicht erforderlich ist. Auch zur Synchronisation ist Licht nicht erforderlich. Ein Einfluß des Lichts auf die Phasenlage von rhythmischen physiologischen Funktionen kann nicht ausgeschlossen werden. Fehlende Lichtperzeption scheint sich nicht stark auf den Cortisol- und Elektrolyt-Haushalt auszuwirken.

VII. Literatur

- Appel, W. und K.J. Hansen: Lichteinwirkung, Tagesrhythmik der eosinophilen Leukozyten und Hypophysen-Nebennierenrindensystem.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 199, 530-537 (1952)
- Aschoff, J.: Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik.
Naturwiss. 41, 49 (1954)
- Aschoff, J.: Exogenous and endogenous components in circadian rhythms.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 25, 11-27 (1960)
- Aschoff, J.: Comparative Physiology: Diurnal Rhythms.
Ann.Rev.Physiol. 25, 581-600 (1963)
- Aschoff, J., K.Klotter und R.Weber: Circadian Vocabulary.
In: Circadian Clocks, Ed. J. Aschoff, North-Holland Publ.Co., Amsterdam (1965)
- Aschoff, J. Responses curves in circadian periodicity.
In: Circadian Clocks, Ed. J. Aschoff, North-Holland Publ.Co., Amsterdam (1965), pp. 95-111
- Aschoff, J.: Physiologie biologischer Rhythmen.
Ärztl. Praxis 18, 1569-1593 (1966)
- Aschoff, J., U. Gerecke und R. Weber: Phasenbeziehungen zwischen den circadianen Perioden der Aktivität und der Kerntemperatur beim Menschen.
Pflügers Arch. 295, 173-183 (1967)
- Aschoff, J.: Circadiane Periodik als Grundlage des Schlaf-Wach-Rhythmus. In: Ermüdung, Schlaf und Traum.
Ed. W.Baust, 59-98, Stuttgart 1970
- Aschoff, J., M.Patranska, H. Giedke, P. Doerr, D. Stamm u. H. Wisse: Human circadian rhythms in continuous darkness: Entrainment by sozial cues.
Science 171, 213-215 (1971)
- Aschoff, J.: Grundlagen der Tagesperiodik und ihre Bedeutung für angewandte Physiologie und Klinik.
Verh.Dtsch.Ges.f.Innere Med. 79, J.F.Bergmann, München 1973
- Aschoff, J.: Die Tagesperiodik als Beispiel einer selbst-erregten Schwingung. Mitteilung aus dem Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie, Seewiesen und Erling-Andechs

- Aschoff, J.: Tagesrhythmus wird medizinisch relevant.
 Ärztliche Praxis, 25.Jahrg. 84, 3764-3767 (1973)
- Bodenheimer, S. et al.: Diurnal rhythms of serum gonadotropins, testosterone, estradiol and cortisol in blind men.
 J.endocrinol.Metabol. 37, 472 (1973)
- D'Allesandro, B. et al.: Circadian rhythm of cortisol secretion in elderly and blind subjects.
 Br.Med.J. 2, 274 (1974)
- Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen.
 J.R. Geigy S.A., Basel (1968)
- Patranska, M.: Circadian Rhythms of the Urinary 17-OHCS and VMA in Continuous Light, During Sound and Light Deprivation.
 J. interdiscipl. Cycle Res., vol.2, number 2, pp 247-254 (1971)
- Giedke, H.: Tagesperiodik der Ausscheidung von Harnbestandteilen und der Rektaltemperatur mit und ohne Lichtzeitgeber.
 Diss. München 1971
- Giedke, H., M. Patranska et al.: Tagesperiodik der Rektaltemperatur sowie der Ausscheidung von Elektrolyten, Katecholaminmetaboliten und 17-Hydroxycorticosteroiden mit dem Harn bei Menschen mit und ohne Lichtzeitgeber.
 Int.Arch.Arbeitsmed. 32, 43-66 (1974)
- Halberg, F. and M.B. Vischer: Temperature rhythms in blind mice. Fed.Proc. 13, 65 (1954)
- Halberg, F.: Temporal coordination of physiology functions.
 Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 25, 289 (1960)
- Halberg, F.: Chronobiology.
 Ann.Rev.Physiol. 31, 675-725 (1969)
- Halberg, F.: Circadian Rhythms in Experimental Medicine.
 Section of Experimental Medicine and Therapeutics, Meeting June 5 (1962)
- Hildebrandt, G. und Lowes, E.M.: Tagesrhythmische Schwankungen der vegetativen Lichtreaktionen beim Menschen.
 J. interdiscipl. Cycle Res., Vol.3, numbers 3-4, pp. 289-301 (1972)
- Hoffmann, K.: Overt circadian frequencies and circadian rule.
 In: Circadian Clocks,
 Ed. J. Aschoff, North-Holland Publ.Co. Amsterdam 87-94 (1965)

- Hofmann, K.: Zur Synchronisation biologischer Rhythmen.
Verh. Dtsch.Zool.Ges., 64.Tagung, Gustav-Fischer-
Verlag 1970
- Hollwich, F. u. B.Dieckhues: Augenlicht und Nebennieren-
rindenfunktion.
Deutsche Med. Wochenschrift, 92.Jahrg., 51 (1967)
- Hollwich, F.: Auge und Vegetativum.
Studium Generale 17, 752-761 (1964)
- Hollwich, F.: Der Verlust des Augenlichtes als Ursache vege-
tativer Fehlregulationen.
Intern.versorgungsmed.Kongr. d. Bundes d. Kriegs-
blinden Deutschlands, Bonn 1967, 7-12
- Hollwich, F. und B. Dieckhues: Circadian rhythm in the Blind.
J.interdiscipl.Cycle Res. 2, 291-302 (1971)
- Hollwich, F. und B. Dieckhues: Endokrines System und Erblindung.
Dtsch.Med.Wschr. 9, 363-368 (1971)
- HSU, T.H. and Bledsoe T.: Measurement of Urinary Free
Corticoids by Competitive Protein-Binding Radioassay
in Hypoadrenal States.
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Vol.30, No.4, p.p. 443-448 (1970)
- Kriebel, J.: Circadiane Periodik der Catecholamine beim
Menschen.
Die Naturwissenschaften, 57.Jahrg., Heft 10, 500-501
(1970)
- Kriebel, J.: Circadiane Periodik der Nebennierenmark- und
Nebennierenrindenhormone beim Menschen mit und ohne
Zeitgeber.
Diss. München 1971
- Krieger, D.T., J.A. Kreuzer and F. Rizzo: Constant light:
Effect on circadian pattern and phase reversal of
steroid and electrolyte levels in men.
J.clin. Endocrinol. 29, 1634-1638 (1969)
- Krieger, D.T. and S. Glick: Absent sleep peaks of growth
hormone release in blind subjects: Correlation with
sleep EEG stages.
J.clin.Endocrinol. Metabol. 33, 847-850 (1971)
- Krieger, D.T. and F. Rizzo: Circadian periodicity of plasma
11-hydroxycorticosteroid levels in subjects with
partial and absent light perception.
Neuroendocrinol. 8, 165-179 (1971)
- Lobban, M.C.: Circadian Rhythms of Renal Excretion in Human
Subjects at Different latitudes.
J. interdiscipl. Res., Vol.2, No 2, p.p. 273 - 281(1971)

- Lobban, M.C. and B. Tedre: Renal diurnal rhythms in blind subjects.
J.Physiol. (London) 1970, 29 (1964)
- Lobban, M.C. and B. Tedre: Perception of light and the maintenance of human renal diurnal rhythms.
J.Physiol. 189, 22-33 (1966)
- Lobban, M.C.: Daily rhythms of renal excretion in arctic-dwelling Indians and Eskimos.
Quant.J.exp.Physiol. 52, 401-410 (1967)
- Lobban, M.C.: Human daily rhythms of renal excretion in a modern Arctic Indian settlement during the midwinter darkness.
J.interdiscipl.Cycle Res. 3, 243 (1972)
- Lund, R.: Persönlichkeitsdimension Neurotizismus, circadiane Periodik und lo-sec-Zeitschätzung.
Dipl.Arbeit Mannheim 1970
- Lund, R.: Personality factors and desynchronization of circadian rhythms.
Psychosomatic Med. 36, 224-228 (1974)
- Lund, R.: Circadiane Periodik physiologischer und psychologischer Variablen bei sieben blinden Versuchspersonen mit und ohne Zeitgeber.
Dissertation München 1974
- Migeon, C.J. et al.: The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17-OHCS in normal subjects, night workers and blind subjects.
J.clin.Endocrinol. 16, 622-633 (1956)
- Miller, J.N.: Biological aspects of circadian rhythm.
Plenum Press, London and New York (1973)
- Murphy, B.E.P.: Some Studies of the Protein-Binding of Steroids and their Application to the Routine Micro and Ultramicro Measurement of Various Steroids in Body Fluids, by Competitive Protein-Binding Radioassay.
Journal of clinical Endocrinology, Vol.27 (1967)
- Nugent, Ch.A. and Mayes, D.M.: Plasma Corticosteroids Determined by Use of Corticosteroid-Binding Globuline and Dextran-Coated Charcoal.
J.of Clinical Endocrinology 26, 1116 (1966)
- Orth, D.N. and D.P. Island: Light synchronization of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man.
J.clin.Endocrinol. 29, 479-486 (1969)
- Pöppel, E. and H.Giedke: Diurnal variation of time perception.
Psychol. Forsch. 34, 182-184 (1970)

- Radnot, M. et al.: Die Wirkung des Lichtes und des Hydergins auf die eosinophilen Leukozyten des Blutes.
Wiener Klin.Woch.Schr. 72, 101-105 (1960)
- Reinberg, A.: Biological rhythms of potassium metabolism.
Proc. 8th Colloquium of the Intern. Potash Institute
Uppsala, Sweden (1971)
- Remler, O.: Untersuchungen an Blinden über die 24-Std-Rhythmik.
Klin. Mbl. Augenheilkd. 113, 116-140 (1948)
- Sachs, L. Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1969)
- Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, Stuttgart (1973)
- Weitzman, E.D. et al.: Persistence of the 24-h pattern of episodic cortisol secretion and growth hormone release in blind subjects.
APSS New York, 95 (1972)
- Wever, R.: Untersuchungen zur circadianen Periodik des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses schwacher elektrischer Wechselfelder.
Bundesministerium für wissenschaftl. Forschung, Forschungsbericht W 69-31 (1969)
- Wever, R.: Die circadiane Periodik des Menschen als Indikator für die biologische Wirkung elektromagnetischer Felder.
Zeitschrift für physikalische Medizin 6 (1971)
- Wever, R.: Circadian rhythms in human performance.
NATO Symposium on Drugs, Sleep and Performance, Sept. 1972
- Wever, R.: Circadian rhythms of some psychological functions under different conditions.
Aagard Conf.Proc. 74, 1-9 (1970)
- Wever, R.: Internal phase-angle differences in human circadian rhythms: Causes for changes and problems of determination.
Intern. J.Chronobiol. 1, 371-390 (1973)
- Wever, R.: Hat der Mensch nur eine "innere Uhr"?
Umschau 73, Heft 18 (1973)
- Wever, R.: Der Einfluß des Lichts auf die circadiane Periodik des Menschen.
Zeitschrift für physikalische Medizin, 3.Jahrg. 3 (1974)

- Wever, R.: Bedeutung der circadianen Periodik für das Alter.
Naturwissensch. Rundschau, Band 27, Heft 12,
475-479 (1974)
- Wisser, H. et al.: Tagesperiodik der Ausscheidung von
Elektrolyten, Katecholaminmetaboliten und 17-Hydroxy-
corticosteroiden im Harn.
Klin.Wschr. 51, 242-246 (1973)
- Wurtmann, R.J.: Effects of light and visual stimuli on
endocrine function.
Neuroendocrinol. 2, 20-59 (1967)

Lebenslauf

Am 1.12.1949 wurde ich, Werner Sieber, als Sohn der Eheleute Franz und Berta Sieber in Dachau geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit wechselte ich 1960 an den humanistischen Zweig des Wittelsbacher Gymnasiums in München; hier legte ich 1969 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Humanmedizin. 1970 bestand ich die Naturwissenschaftliche und 1972 die Ärztliche Vorprüfung. Im August 1976 beendete ich das Studium mit der Ärztlichen Prüfung. Seit 1.9.1976 bin ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Eichstätt tätig.

